

# Vitamin C – nové pohledy na terapeutický potenciál

Odborná redakce Eduka-farmu pod vedením MUDr. Pavla Kostiuka, CSc. a PharmDr. Lucie Kotlářové, ve spolupráci s expertní komisí Evropské ligy pro bezpečný patientsko-terapeutický selfmanagement pod vedením prof. Dr. W. D. Gerbera, Kiel a prof. Dr. D. Müllera, Hamburg

Rizikovým faktorem vzniku celé řady chronických onemocnění je oxidativní stres. Rostoucí množství poznatků o roli oxidativního stresu vede k větší pozornosti, věnované roli antioxidantů. V této souvislosti se objevují i práce, zaměřené na vitamin C, a to nejen v oblasti prevence, ale nověji i na terapeutický potenciál parenterálně podávaných vysokých dávek u onemocnění spojených s chronickým oxidačním stresem.

## Oxidativní stres jako etiopatogenetický faktor

Výzkum v oblasti etiopatogeneze chorob ukázal, že na vzniku značného množství závažných chronických onemocnění se podílí zásadním způsobem chronický zánět. K chronifikaci zánětu přispívá oxidativní stres, který se rozvíjí v situaci, kdy je v organismu přebytek reaktivních sloučenin kyslíku (reactive oxygen species, ROS). ROS mohou v organismu vznikat jak z příčin exogenních (např. působením těžkých kovů v životním prostředí), tak endogenních - jako produkty buněčného metabolismu; ve zvýšené míře vznikají následkem stresu a jako produkty aktivace zánětlivých buněk – neutrofilů, makrofágů, eozinofilů. K odstranění ROS slouží antioxidanty, které s ROS reagují za vzniku neškodných metabolitů. Při oxidativním stresu přebytek ROS způsobuje závažná poškození tkání a přispívá k vzniku chronických chorob, např. ateroskle-

rózy, diabetu, revmatoidní artritidy, ale i onkologických onemocnění, na jejichž vzniku se podílí oxidativní stres především svým mutagenním působením. Za významný důvod vzestupu výskytu uvedených chorob lze považovat kromě zvýšené produkce ROS i nedostatečnou hladinu antioxidantů. Antioxidanty mají proto důležitý terapeutický potenciál. Vitamin C (kyselina askorbová, resp. její sůl - askorbát) představuje univerzální fyziologický antioxidant, který plní v organismu řadu významných rolí.

## Úloha vitaminu C v organismu

Vitamin C má nezastupitelnou úlohu v řadě metabolických reakcí. Působí jako kofaktor např. detoxikačních eliminačních reakcí v játrech, biosyntézy neurotransmiterů, neuroendokrinních peptidů, syntézy kolagenu, žlučových kyselin, zlepšuje resorpci železa z gastrointestinálního

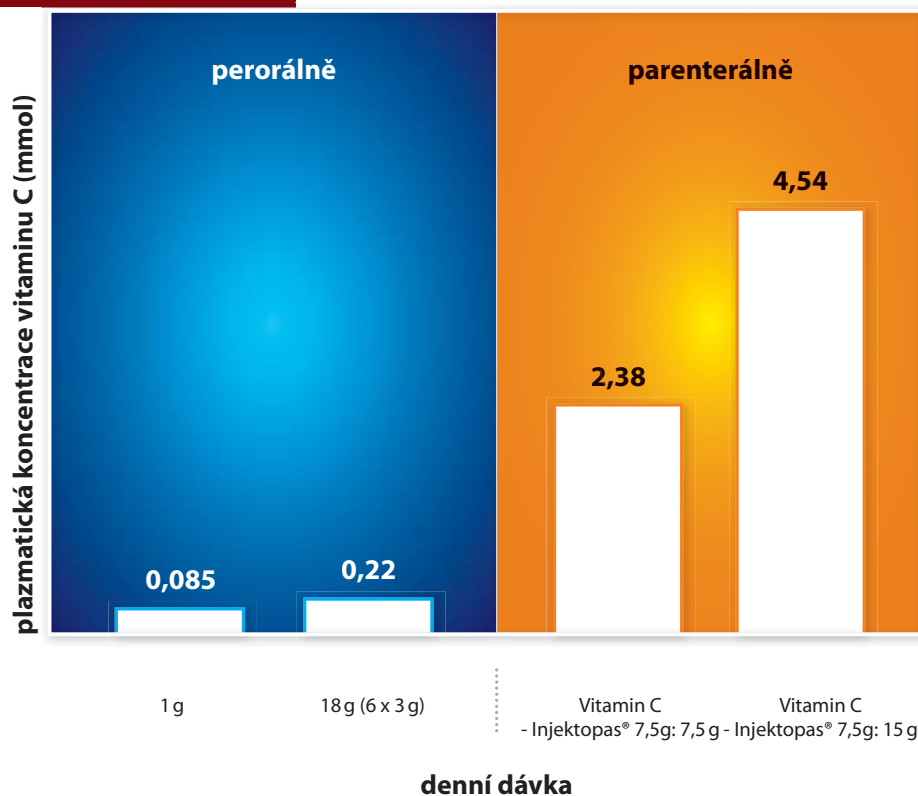
traktu. Jako antioxidant hraje askorbát důležitou roli při udržování oxidačně-redukčního potenciálu, a vytváří tím podmínky pro fyziologickou funkci buněčného metabolismu. Při oxidativním stresu působí jako účinný zametač (scavenger) ROS - reaguje s ROS a oxiduje se na dehydroaskorbát, který vstupuje do buňky, kde je opět redukován na askorbát. Při chronických zánětech však dochází ke snížení kapacity pro regeneraci askorbátu a vzniká systémový deficit vitaminu C. Řada chronických onemocnění je doprovázena subklinickým deficitem vitaminu C, který je vlastní příčinou přechodu zánětu do chronicity a následné poruchy orgánových funkcí. Tento nedostatek vitaminu C se projevuje mj. poruchami hojení ran, sníženou tolerancí stresu, narušenou funkcí imunity, a dalšími patologickými stavy.

## Vitamin C v prevenci a terapii

Epidemiologické studie prokazují profylaktickou hodnotu adekvátního příjmu vitaminu C v dietě. Data ze studie EPIC (téměř 20 000 osob) ukazují, že nárůst sérové koncentrace askorbátu o 20 μmol snižuje mortalitu o 20%. Konsensus Německé společnosti pro výživu doporučuje u zdravých jedinců podávání vitaminu C v denní dávce 100 mg. Na rozdíl od profylaktického podávání vitaminu C je k účinné léčbě onemocnění, jejichž součástí je oxidativní stres, nezbytné až 10-15násobné navýšení hladiny askorbátu oproti fyziologické koncentraci. Vzhledem k omezenému vstřebávání vitaminu C při perorálním podávání je k dosažení takových hladin třeba infúze vysokých dávek vitaminu C (7,5-15 g, ekvivalentní 100-200 mg/kg tělesné hmotnosti).

## Farmakokinetika vitaminu C: perorální a parenterální aplikace

Při perorálním podání lze dosáhnout jen omezeného vzestupu séro-



terapeutický účinek začíná v milimolární oblasti

Maximální plazmatická hladina vitaminu C po perorálním (modrá) a parenterálním (oranžová) podání.

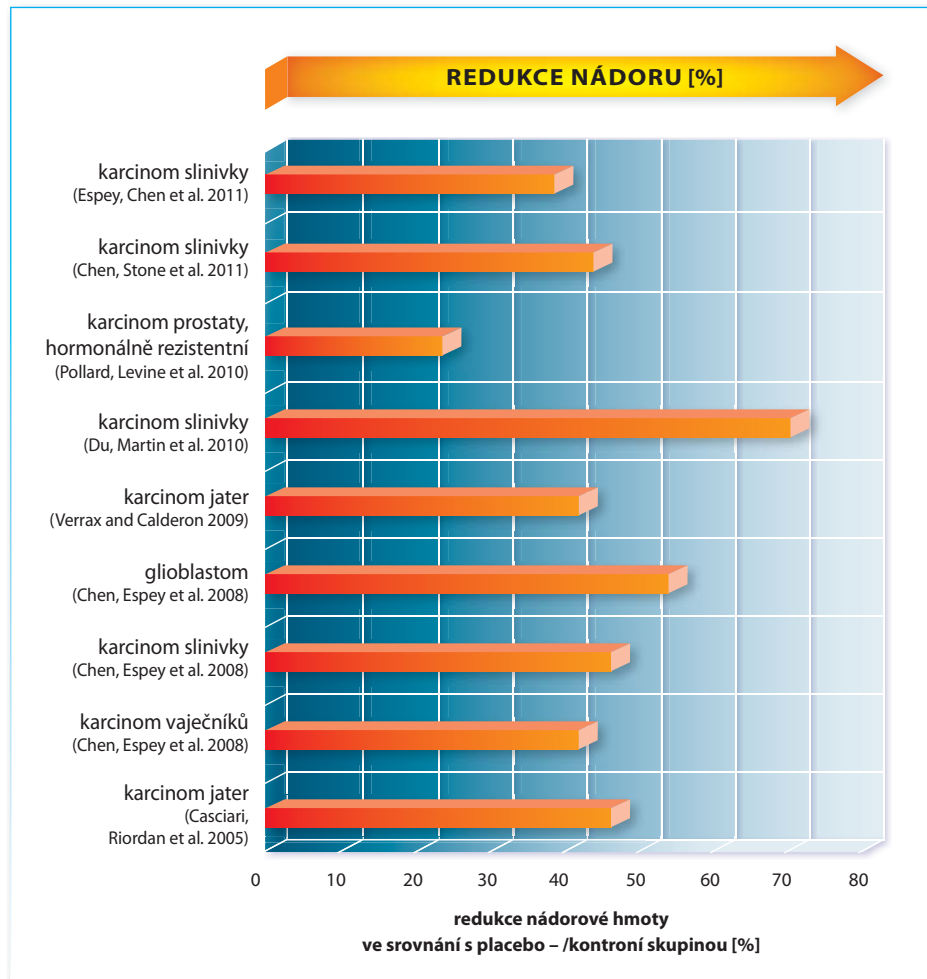
vé hladiny askorbátu. Limitujícím faktorem je vstřebávání askorbátu ze střeva prostřednictvím transportních molekul SVCT1 a SVCT2, které svým počtem a aktivitou omezují příjem vitamínu C. Se zvyšováním podané dávky klesá aktivita transportních molekul a vstřebává se menší podíl, např. při podání jednotlivé dávky 200 mg se vstřebá 100%, u dávky 1 g méně než 50%. Při saturaci plazmy askorbátem se hladina ustaluje na fyziologické hodnotě kolem 0,08 mmol.

Při onemocněních doprovázených oxidačním stresem je však terapeutický úspěch podmíněn plazmatickými koncentracemi askorbátu v řádu milimolů, jichž lze dosáhnout pouze intravenózní infuzí. Infuze s vitamínem C umožňují dosáhnout vysoké plazmatické hladiny (> 2,38 mmol po infuzi 7,5 g kyseliny askorbové). Biologický poločas askorbátu v plazmě po vysokodávkované infuzi 7,5 g se u zdravých jedinců pohybuje kolem 1,5 hod.

Metabolizace askorbátu probíhá v játrech. Zčásti je přeměněn na inaktivní sloučeniny, které se vylučují močí. Renální eliminační práh je 14 µg/ml. Když je tělo saturováno a plazmatická hladina askorbátu překročí tento práh, startuje vylučování nezměněného askorbátu močí (DiPiro 2001). Jedním z aktivních metabolitů askorbátu je dehydroaskorbát, který je postupně degradován na oxalát. Ten je vylučován ledvinami, přičemž hladina oxalátu v moči u pacientů s neporušenou funkcí ledvin se do 24 hodin po parenterálním podání askorbátu vrací do hranic normy. Infuze vysokých dávek vitamínu C jsou tedy u těchto osob velmi dobře snášeny jak při akutní, tak při dlouhodobé léčbě.

Pro případ zvýšení rizika tvorby oxalátových kamenů, byl popsán současný výskyt několika patofyziologických faktorů, jež mohou vést k renálnímu selhání. Jedná se o kombinaci těchto rizikových faktorů: zahuštění moči (v důsledku průjmu nebo dehydratace), hyperoxalurie způsobená dietou bohatou na šťavelany (ořechy, fazole, káva, kakao, čokoláda aj.), hyperkalciurie a hyperkalcémie (resp. deplece kalia) vyvolaná podáváním kličkových diuretik a solí vápníku nebo v důsledku chronické metabolické acidózy, a dále hypocitraturie a hyperfosfaturie (Rathi et al. 2007). V profylaxi oxalátové urolitiázy hrají důležitou roli draslík (je antagonistou kalcia) a pyridoxin dodávané potravou.

Vitamin C se intravenózně podává pacientům s neporušenou renální funkcí, s hodnotou clearance kreatininu v mezích normy. Jako spodní hranice normy se orientačně udává 1,5 ml/s/1,73m<sup>2</sup>, po 40. roce života hodnota klesá



*Různé experimentální studie s různými nádory sledují signifikantní pokles nádorové hmoty ve srovnání s kontrolní nebo placebovou skupinou.*

o 0,17 ml/s/m<sup>2</sup> na každých 10 let. Rozhodující je však normální rozmezí specifické pro laboratoř, v které je clearance vyšetřována.

Askorbát v případě nádorových buněk vykazuje prooxidativní působení zprostředkované tvorbou peroxidu vodíku (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), vznikajícím v jejich okolí díky vysokému obsahu laktátu a feritinu - látek, které tyto buňky samy produkují. (Peroxid vodíku hraje nezastupitelnou roli v mechanismu vrozené imunitní reakce, např. v nespecifickém antimikrobním působení makrofágů). Vzniklý peroxid vodíku proniká do maligních buněk, které mají porušený systém antioxidační obrany (např. nedostatečnou aktivitu katalázy a superoxidodismutázy) a nejsou schopny H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> redukovat. Proto dochází k poškození jejich DNA a apoptóze. Tím je vysvětlen cílený cytotoxický účinek askorbátu u nádorových buněk, zatímco u zdravých buněk je deklarován a klinickou praxí potvrzen jeho antioxidační účinek (Deubzer et al. 2010; Chen et al. 2011; Riordan et al. 2003).

### Role peroxidu vodíku

Askorbát v případě některých nádorových buněk vykazuje prooxidativní působení, zprostředkované tvorbou peroxidu vodíku (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), vznikajícím v jejich okolí díky vysokému obsahu laktátu a feritinu - látek, které tyto buňky samy produkují. (Peroxid vodíku hraje nezastupitelnou roli v mechanismu vrozené imunitní reakce, např. v nespecifickém antimikrobním působení makrofágů). Vzniklý peroxid vodíku proniká do maligních buněk, které mají porušený systém antioxidační obrany (např. nedostatečnou aktivitu katalázy a superoxidodismutázy) a nejsou schopny H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> redukovat. Proto dochází k poškození jejich DNA a apoptóze. Tím je vysvětlen cílený cytotoxický účinek askorbátu u nádorových buněk, zatímco u zdravých buněk je deklarován a klinickou praxí potvrzen jeho antioxidační účinek (Deubzer et al., 2010; Chen et al., 2011; Riordan et al., 2003).

## Literatura

1. Khaw KT, Bingham S, Welch A, et al. Relation between plasma ascorbic acid and mortality in men and women in EPIC-Norfolk prospective study: a prospective population study. *Lancet* 2001;357:657-63.
2. Deicher R, Zitai F, Bieglmayer C, et al. Low total vitamin C plasma level is a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1811-8.
3. Hagfors L, Leanderson P, Sködstam L, et al. Antioxidant intake, plasma antioxidants and oxidative stress in a randomized, controlled, parallel, mediterranean dietary intervention study on patients with rheumatoid arthritis. *Nutr J* 2003;2:5-15.
4. Mayland CR, Bennett MI, Allan K. Vitamin C deficiency in cancer patients. *Palliat Med* 2005;19:17-20.
5. Klauing JE, Kamendulis LM. The role of oxidative stress in carcinogenesis. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2004;44:239-267.
6. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (ed). *Ernährungsbericht 2000*. Frankfurt am Main: Heinrich, 2000.
7. Härtel C, Strunk T, Bucsky P, et al. Effects of vitamin C on intracytoplasmic cytokine production in human whole blood monocytes and lymphocytes. *Cytokine* 2004;7:27:101-6.
8. Son EW, Mo SJ, Rhee DK, et al. Vitamin C blocks TNF-alpha-induced NF-kappaB activation and ICAM-1 expression in human neuroblastoma cells. *Arch Pharm Res* 2004;27:1073-9.
9. Sakai A, Hirano T, Okazaki R, et al. Large-dose ascorbic acid administration suppresses the development of arthritis in adjuvant-infected rats. *Arch Orthop Trauma Surg* 1999;119:121-6.
10. Du WD, Yuan ZR, Sun J, et al. Therapeutic efficacy of high-dose vitamin C on acute pancreatitis and its potential mechanisms. *World J Gastroenterol* 2003;9:2565-9.
11. Polidori MC, Mecocci P, Levine M, et al. Short-term and long-term vitamin C supplementation in humans dose-dependently increases the resistance of plasma to ex vivo lipid peroxidation. *Arch Biochem Biophys* 2004;423:109-15.
12. Biesalski HK, McGregor GP. Antioxidant therapy in critical care – is the microcirculation the primary target? *Critical Care Med* 2007;35(Suppl 9):S577-83.
13. Levine M, Rumsey SC, Daruwala R, et al. Criteria and recommendations for vitamin C intake. *JAMA* 199;281:1415-23.
14. Muhlhofer A, Mrosek S, Schlegel B, et al. High-dose intravenous vitamin C is not associated with an increase of pro-oxidative biomarkers. *Eur J Clin Nutr* 2004;62:1-8.
15. Monti D, Mitchell E, Bazzan AJ, et al. Phase I evaluation of intravenous vitamin C in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *PLoS One* 2012;7:e29794.
16. Hoffer U, Levine M, Assouline S, et al. Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy. *Ann Oncol* 2008;19:1969-74.
17. Chen JY, Chang CY, Feng PH, et al. Plasma vitamin C is lower in posthepatic neuralgia patients and administration of vitamin C reduces spontaneous pain but not brush-evoked pain. *Clin J Pain* 2009;25:562-9.

## Studie k některým terapeutickým aplikacím

Vitamin C působí prospěšně u různých stavů spojených s chronickým oxidativním stresem a sníženou plazmatickou hladinou askorbátu. Jako příklad uvádíme v literatuře dostupné údaje z oblasti virových infekcí (herpes zoster) a z oblasti onkologických onemocnění.

### Herpes zoster

Deficit vitamínu C hraje při rozvoji herpetických infekcí a postherpetické neuralgie (PHN) významnou roli. Podávání vysokodávkovaného vitamínu C může u pacientů s herpes zoster výrazně zmírňovat kožní příznaky a bolest, která je projevem PHN. V multicentrické prospektivní studii<sup>20</sup> byl u 67 pacientů s herpes zoster podáván k standardní antiherpetické léčbě parenterálně vysokodávkovaný vitamin C (7,5 g v infuzi) 2 – 4krát týdně po dobu 2 týdnů. Výsledky ukázaly, že uvedená léčba vedla k významnému snížení počtu herpetických eflorescencí, skóre bolesti, i dalších příznaků. Ve srovnání s výsledky studie, ve které byla aplikována pouze standardní protiterpetická terapie, přineslo podávání vysokodávkovaného vitamínu C výrazně nižší intenzitu/počet uvedených příznaků, výrazně rychlejší ústup bolesti a významně nižší bylo i riziko rozvoje PHN.

### Onkologická onemocnění

Výzkum na izolovaných lidských či zvířecích nádorových buňkách ukázal, že vysokodávkovaný vitamin C potlačuje množení buněk některých maligních tumorů, usmrcuje je a redukuje hmotu tumoru. Jedna ze studií ukázala, že vitamin C potlačuje množení buněk lidského adenokarcinomu žaludku a usmrcuje je; tento účinek se zvyšoval s dávkou. Cytotoxické působení vysokých dávek askorbátu bylo laboratorně doloženo i u buněk lymfomu a u řady dalších lidských a zvířecích maligních buněk (např. karcinomu pankreatu, ovaria, prostaty, dělohy, plic), přičemž u karcinomu pankreatu došlo k snížení hmoty tumoru o 42%.

Snížení hmoty nádoru bylo prokázáno také ve studii na animálním modelu karcinomu prostaty, přičemž se snížil počet a velikost metastáz. Mechanismů cytotoxického a antiproliferativního působení vitamínu C je pravděpodobně několik, za hlavní se považuje, že působí vznik produktů toxických selektivně pro maligní buňky (které mají defektní enzymatické vybavení). V preklinických modelech bylo prokázáno, že vitamin C zesiluje u některých tumorů účinek cytostatik, např. doxorubicinu, cisplatinu a paclitaxelu, gemcitabinu, docetaxelu, epirubicinu, irinotecanu a 5-fluorouracilu.

V klinických studiích účinků vysokodávkované infuzní terapie vitamínem C jako součásti adjuvantní a paliativní protinádorové terapie se ukázalo, že tato léčba zvyšuje kvalitu života nemocných. V jedné studii u onkologicky nemocných v terminálním stadiu se podáváním infuzní terapie vitamínem C signifikantně zlepšily parametry kvality života jak ve fyzické, emoční a kognitivní oblasti a zároveň se významně zmírnily projevy onemocnění a léčbou vyvolané vedlejší účinky. V jiné studii byl pacientkám s karcinomem mammy podáván souběžně se standardní onkologickou terapií po dobu 4 týdnů vitamin C (1krát týdně 7,5 g

v infuzi). Kontrolní skupinu tvořily pacientky léčené pouze standardní protinádorovou terapií. Výsledky ukázaly, že přidání vitamínu C vedlo k významnému zmírnění projevů onemocnění a vedlejších účinků terapie, například nauzey, nechutenství, únavy, deprese a hemoragické diatézy.

## Závěr

Nové poznatky ukazují, že vitamin C hraje roli nejen v prevenci řady onemocnění, ale že má i významný terapeutický potenciál, a to především díky své schopnosti působit proti oxidačnímu stresu, který se podílí na vzniku řady onemocnění charakterizovaných chronickým zánětem (revmatoidní artritida, alergické choroby, kardiovaskulární a urogenitální onemocnění, psychické poruchy, chronická infekční onemocnění a nádorové choroby). Léčebné působení vyžaduje často vysokou plasmatickou hladinu askorbátu, která je dosažitelná jen parenterálním podáním. Pro intravenózní aplikaci vysokodávkované infuzní terapie vitamínem C je pro klinickou praxi k dispozici léčivý přípravek „Vitamin C-Injektapas 7,5g“, který je vázán na lékařský předpis (bez omezení).



Obdobný sylabus, obsahující příklady terapeutických protokolů (včetně dávkování ad.), je dostupný na vyžádání na e-mailové adrese [edukafarm@edukafarm.cz](mailto:edukafarm@edukafarm.cz) (nebo na tel.: 224 252 435).